FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

N° 579

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Betty MINC

née le 1er août 1938 à PARIS 13e

Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

ETUDE DES SIGNES NERVEUX ANORMAUX, AU COURS DE LA PERIODE NEO-NATALE, CHEZ LES ENFANTS HYPERBILIRUBINEMIQUES SANS MALADIE HEMOLYTIQUE PAR INCOMPATIBILITE RHESUS.

(Etude basée sur l'analyse de 2014 observations faites dans le Service des ictères néo-nataux du C.D.T.S. de la Seine, au cours des années 1964 et 1965)

Président : Monsieur ANDRE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967 # THÈSE N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Betty MINC
née le 1er août 1938 à PARIS 13e
Externe des Hôpitaux de Paris

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

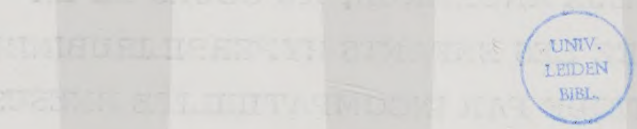
ETUDE DES SIGNES NERVEUX ANORMAUX, AU COURS DE LA PERIODE NEO-NATALE, CHEZ LES ENFANTS HYPERBILIRUBINEMIQUES SANS MALADIE HEMOLYTIQUE PAR INCOMPATIBILITE RHESUS.

(Etude basée sur l'analyse de 2014 observations faites dans le Service des ictères néo-nataux du C.D.T.S. de la Seine, au cours des années 1964 et 1965)

Président : Monsieur ANDRE, Professeur.

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41546604_0084

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) ROUCAYROL (J.-Cl.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Famille,

A mes Amis

A Monsieur le Professeur ANDRE

En hommage respectueux pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé DAVID

qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse.

En témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PINON

Pour l'aide bienveillante qu'il nous a constamment apportée dans l'élaboration de ce travail.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude et de notre sincère attachement.

A nos Maîtres d'Externat

Monsieur le Docteur CHIGOT

Monsieur le Docteur Sam LEWI

Monsieur le Docteur WALTER

Monsieur le Professeur LELONG

Madame le Docteur AUBRY

Monsieur le Professeur Agrégé SERINGE

Monsieur le Docteur HERRAULT

Monsieur le Docteur GRENET

Monsieur le Professeur Agrégé MALLET

Monsieur le Professeur THIEFFRY

Monsieur le Professeur ROSSIER

Nous les assurons de notre
respectueuse reconnaissance
pour leur enseignement.

Nous remercions tous les collaborateurs du C D T S, qui ont facilité nos recherches pour cette étude.

P L A N

INTRODUCTION

EXPOSE DU MATERIEL D'ETUDE

1 - Mode de recrutement

2 - Conditions d'observation

ETUDE CLINIQUE

I - Date d'apparition des premiers signes nerveux anormaux

II - Etude analytique des signes nerveux anormaux

III - Tableaux cliniques (définition de 4 groupes sémiologiques)

EXPOSE DES RESULTATS

I - Résultats globaux

II - Répartition, en fonction :

1 - du sexe

2 - de l'étiologie de l'ictère

3 - du poids de naissance

4 - du taux maximum de bilirubine

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

I - Discussion clinique : interprétation pathogénique

II - Recherche d'un "seuil critique" de bilirubinémie

III - Interprétation du seuil critique

a - Corrélations bilirubinémie-poids de naissance

b - Corrélations bilirubinémie-étiologie

c - Etude des observations des deux premiers groupes

CONCLUSION

INTRODUCTION

La très grave complication que représente , au cours de certains ictères néo-nataux, l'apparition d'une atteinte nucléaire, est une éventualité particulièrement redoutée, car elle en conditionne, du fait de ses lésions nerveuses irréversibles, le pronostic immédiat et lointain.

L'ictère nucléaire n'est pas l'apanage de la maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus, puisqu'il a été décrit ces dernières années en d'autres circonstances étiologiques (I7). Sa relation étroite avec la concentration sanguine en bilirubine, établie à de nombreuses reprises (16, 7, 1, 12...), met en évidence la toxicité directe du pigment. Quelle que soit la cause de l'excès de bilirubine libre, c'est donc son accumulation plasmatique, puis , au-dessus de taux élevés, sa diffusion dans les cellules nerveuses et son action toxique sur celles-ci, qui déterminent la survenue de complications neurologiques. Ce risque grave pose le problème de l'"encéphalopathie de la bilirubine" (21, 10).

La prévention de l'ictère nucléaire est possible en maintenant le taux de bilirubine au-dessous d'un seuil dangereux, en particulier grâce à l'exsanguino-transfusion. A la suite des travaux de MOLLISON (I6) , puis de HSIA (I2), une règle a pu être établie, basée sur la nécessité de ne pas dépasser 200 mg °/₀₀, taux au-dessus duquel les risques d'ictère nucléaire sont notables (1, 9). En ce qui concerne la maladie hémolytique Rhésus, la

conduite thérapeutique consistant à respecter cette règle, a donné des résultats satisfaisants, et elle est toujours unanimement admise (13).

Mais pour les autres types d'hyperbilirubinémies néo-natales, ce seuil est discuté depuis quelques années par plusieurs auteurs qui pensent que les risques de complications nerveuses sont, jusqu'à un certain taux, moindres que les dangers inhérents à l'exsanguino-transfusion, d'où les tentatives de repousser la limite à des taux plus élevés, atteignant 250 mg°/$_{oo}$ ou parfois les dépassant, et ce même chez les prématurés (14, 15, 19, 23 ...).

Or, on sait actuellement que la bilirubine n'est pas seule en cause, et que d'autres éléments biologiques peuvent accessoirement entrer en jeu, tels que l'acidose (18, 20), la concentration en protéines plasmatiques (18, 22), l'hypoglycémie (11). Il est donc probable que la détermination du seul taux de bilirubine ne permette pas une appréciation rigoureuse des risques de lésions nerveuses. Dans ces conditions, la modification de la règle basée sur un seuil de 200 mg °/$_{oo}$ (règle qui a fait ses preuves), doit être extrêmement prudente.

D'autre part, d'un point de vue clinique, le problème de la décision d'intervention est encore rendu plus complexe du fait de l'appréciation et de l'interprétation souvent délicates des troubles neurologiques. En effet, si les lésions anatomiques de l'ictère nucléaire sont bien précises, dues à la fixation élective de la bilirubine sur les noyaux gris centraux, il n'en est pas de même du syndrome clinique, qui se définit par un tableau néo-natal groupant un certain nombre de manifestations nerveuses, avec une évolution se faisant le plus souvent vers des séquelles neurologiques très graves (5).

Les résultats obtenus avec les différentes conduites thérapeutiques préconisées, selon le taux de bilirubine fixé comme seuil d'intervention, ne peuvent donc être jugés que d'après des études portant sur de grandes séries

suivies pendant une période suffisamment longue pour que l'évaluation réelle des risques nerveux soit possible (13).

Néanmoins, il semble que la symptomatologie néo-natale soit dans la plupart des cas assez évocatrice pour que l'étude d'une série d'observations de nouveau-nés chez lesquels l'hyperbilirubinémie (due à d'autres causes que la maladie hémolytique Rhésus) était accompagnée ou non de signes nerveux anormaux, puisse permettre d'apprécier les modalités de survenue d'une atteinte nucléaire, et d'envisager dans quelle mesure il serait possible d'en tirer des déductions thérapeutiques.

oOo

EXPOSE DU MATERIEL

I - MODE DE RECRUTEMENT

L'organisation du traitement des ictères néo-nataux par exsanguino-transfusion est centralisée, pour la région parisienne, dans un service spécialisé du Centre Départemental de Transfusion sanguine. Celui-ci a donc pu accumuler un nombre assez important d'observations de nouveau-nés hyperbilirubinémiques, avec ou sans incompatibilité foeto-maternelle. Toutes ces observations ont été mises à notre disposition pour ce travail.

Notre étude porte sur les deux années 1964 et 1965.

Nous avons retiré tous les cas de maladie hémolytique néo-natale par incompatibilité dans le système Rhésus, attestée par la présence d'agglutinines irrégulières spécifiques chez la mère, et un test de Coombs direct positif chez l'enfant.

Parmi les enfants qui ont nécessité une surveillance néo-natale pour ictère, nous avons relevé tous ceux qui ont présenté des signes nerveux anormaux au cours des dix premiers jours de la vie, et quels que soient ces signes.

- La maladie hémolytique par incompatibilité dans le système ABO pouvait être suspectée lorsque la mère était du groupe O et que l'enfant appartenait au groupe A, ou B.

- Dans ces cas :

. Ou bien (le plus souvent) elle a pu être presque confirmée par l'existence à la fois d'hémolysines dans le sang maternel, et d'un test de MUNK-ANDERSEN positif chez l'enfant ictérique.

. Ou bien elle a été seulement considérée comme possible sans que l'on puisse affirmer que l'ictère n'ait pu être dû à une autre cause non déterminée.

- D'autres enfants ont présenté un ictère néo-natal, sans aucune possibilité d'incompatibilité foeto-maternnelle. Ils ont été étiquetés "Ictères sans incompatibilité" . Dans cette catégorie sont donc réunis :

. des ictères en rapport avec une étiologie précise mais non immunologique,

. des ictères sans étiologie retrouvéé, probablement liés à un trouble de la glycuro-conjugaison de la bilirubine, que l'enfant ait été prématuré ou non.

Nous avons ainsi dénombré un total de 235 observations de nouveaunés ayant présenté une quelconque anomalie (même discrète) du comportement nerveux, associée à une hyperbilirubinémie, sur 8.3I6 observations d'enfants confiés au CDTS pour un problème de dépistage ou de surveillance d'un ictère néo-natal (avec un test de Coombs direct négatif). La répartition , pour les deux années envisagées, est assez différente, puisque nous n'avons retrouvé pour l'année I964, que 75 observations (sur un total de 4.222 dossiers), alors que leur nombre est de 160 pour l'année I965 (sur un total de 4.094). Il semble en fait que pour cette dernière année le nombre de dossiers mentionnant une symptomatologie très fruste soit notablement plus élevé (la lecture des observations fait simplement penser que leur mise à jour a été plus scrupuleuse, et que le moindre signe anormal a été noté).

II - CONDITIONS D'OBSERVATION

Ces enfants, suivis et éventuellement traités par exsanguino-transfusion par les médecins du service d'ET néo-natale du CDTS, étaient hospitalisés dans un des services, publics ou privés, d'obstétrique ou de pédiatrie de la région parisienne.

Certains ont eu une évolution très minutieusement observée dès la naissance, tant du point de vue clinique que biologique. Un traitement par exsanguino-transfusion pouvait donc être entrepris dès qu'il était jugé nécessaire, habituellement lorsque le taux de bilirubine dépassait 200 mg °/₀₀.

D'autres, dont l'ictère n'avait été dépisté que tardivement, ont été de ce fait traités dans de mauvaises conditions. C'est le cas de presque tous les enfants ayant eu des troubles nerveux sévères et de ceux dont le taux de bilirubine était très élevé. Ces enfants ont été le plus souvent transportés dans un centre hospitalier spécialisé, où ils étaient dès leur arrivée surveillés par l'équipe médicale du service et par les médecins du CDTS :

- surveillanee clinique , par des examens minutieux et répétés, permettant d'apprécier à intervalles rapprochés l'état général de l'enfant aussi bien que son oomportement neurologique.

- surveillance biologique par les dosages du taux de bilirubine.

Les décisions thérapeutiques ont toujours été prises en confrontant les données de la clinique et les résultats des examens sérologiques. et des dosages de bilirubine. Pour ces derniers, tous les résultats dont nous faisons état ont toujours été obtenus par des examens effectués au CDTS. La même méthode de dosage a été employée dans tous les cas, selon des normes rigoureusement identiques, ce qui autorise, croyons-nous, à comparer les résultats entre-eux. Il s'agit de la méthode de MALLOY-EVELYN, basée sur la photo-colorimétrie après diazo-réaction, l'étalonnage étant effectué à

l'aide d'une bilirubine standard préparée selon les normes du "comité américain sur le foetus et le nouveau-né" (8, 4)

Les dosages de bilirubine ont été répétés aussi souvent qu'il était nécessaire, jusqu'à ce que lestaux deviennent décroissants. Il a ainsi été possible d'obtenir pour chaque enfant une courbe de bilirubinémie.

Des dosages ont été effectués également après exsanguino-transfusion, afin de surveiller la courbe jusqu'à ce qu'elle soit nettement descendante, ou de détecter une éventuelle remontée qui pourrait alors faire envisager la nécessité d'un renouvellement de l'exsanguino-transfusion.

C'est ainsi que sur nos 235 cas :

176 ont eu 1 ET
25 ont eu 2 ET
6 ont eu 3 ET
2 ont eu 4 ET

Pour 26 d'entre-eux seulement, aucun traitement n'a été jugé nécessaire, malgré l'existence de signes nerveux anormaux, parce que le taux de bilirubine n'était pas suffisamment élevé, et que son évolution était déjà spontanément décroissante.

- Nous ne disposons , dans la plupart de nos observations, de renseignements valables que pour les dix premiers jours de la vie, rarement plus. Notre étude se bornera donc à cette période néo-natale de dix jours, et ne préjugera en rien du développement ultérieur de l'enfant. Certains d'entre-eux ont été revus à long terme, mais nous n'en tiendrons pas compte, du fait de l'absence d'étude systématique.

Quatre enfants sont décédés durant cette période des dix premiers jours :

- 1 chez lequel l'autopsie a découvert des lésions d'ictère nucléaire,
- 1 atteint de cardiopathie
- 2 prématurés, l'un de I.580 g , l'autre de I.200 g ayant présenté respectivement des troubles respiratoires, et une hémorragie méningée.

Chez ces 3 derniers enfants, il n'y a pas eu de vérification. Nous ne pouvons pas savoir s'il y avait eu ou non un ictère nucléaire.

Il nous a paru intéressant de confronter ces 235 observations avec celles d'enfants nés durant la même période, ayant été surveillés dans les mêmes conditions pour un ictère néo-natal de même catégorie étiologique, mais cette fois sans signes nerveux anormaux. Nous avons donc sélectionné, en éliminant également tous les cas de maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus (Coombs direct positif), les observations d'enfants ayant eu un taux maximal de bilirubine supérieur ou égal à 150 mg °/₀₀. Nous avons voulu, en fixant ce taux, imposer certaines limites à cette étude. En effet, dans notre première série, des troubles neurologiques n'ont été notés qu'exceptionnellement chez des enfants ayant eu des taux inférieurs : nous n'en avons relevé que 7, qui, pour des bilirubinémies échelonnées entre 98 et 146 mg °/₀₀, ont présenté des anomalies nerveuses, qui sont restées d'ailleurs minimes. Il nous a donc semblé que le taux de 150 mg °/₀₀ était celui à partir duquel la comparaison entre les enfants ayant eu une symptomatologie nerveuse anormale et ceux qui en sont restés indemnes prenait une certaine valeur.

Nous avons ainsi relevé I.786 observations d'enfants sans aucune anomalie neurologique.

Si l'on exclut les 7 enfants mentionnés ci-dessus, nous obtenons en définitive, pour les années 1964 - 1965, 228 enfants avec des signes nerveux anormaux, sur 2.014 enfants ayant présenté (en dehors des incompatibilités Rhésus) un ictère néo-natal avec une bilirubinémie supérieure ou égale à 150 mg/

ETUDE CLINIQUE

Notre propos étant d'étudier essentiellement les manifestations neurologiques, nous n'insisterons pas sur les autres signes associés, sinon pour signaler brièvement que :

- l'apparition de l'ictère a été le plus fréquemment précoce (généralement avant la 48e heure);

- cliniquement, l'ictère a toujours été très franc, ou même intense, ne s'accompagnant que rarement d'une splénomégalie restant de toutes façons très modérée, et exceptionnellement de signes hémorragiques.

I - DATE D'APPARITION DES PREMIERS SIGNES NERVEUX ANORMAUX

Pour un certain nombre d'enfants, nous ne disposons pas de renseignements toujours très précis concernant le début des troubles, le syndrome neurologique étant déjà constitué au moment du premier examen effectué par un médecin du service d'hospitalisation.

Ces réserves faites, il a cependant été possible d'établir que les premières manifestations nerveuses sont habituellement apparues entre le 2e et le 8e jours. Si l'on essaie de déterminer la date moyenne de survenue des signes nerveux anormaux, on constate qu'elle se situe pour les nouveau-nés à terme le 3e ou le 4e jour.

En ce qui concerne les prématurés, cette date est généralement un peu plus tardive (5e jour en moyenne). A ce propos, nous voudrions signaler les problèmes posés par les prématurés, dont le comportement neurologique souvent particulier, rend par conséquent plus délicate l'appréciation de la survenue d'éventuels troubles nerveux.

II - ETUDE ANALYTIQUE DES SIGNES NERVEUX ANORMAUX

Du nombre élevé de nos observations résulte une telle multiplicité de tableaux cliniques, qu'il nous est impossible de les étudier séparément.

Nous procèderons donc à une analyse exhaustive des manifestations nerveuses. Nous envisagerons également leur fréquence (en indiquant pour chacune d'elles le nombre d'enfants chez lesquels elle a été notée).

1 - Le signe essentiel est l'anomalie de répartition du tonus :

. L'hypertonie des muscles postérieurs de la nuque (126 fois) et du tronc, peut être objectivée par une résistance à la flexion, réductible ou non.

. L'hypertonie des membres (59 fois), réalisant :

- soit une hyperextension, aux membres inférieurs (24 fois)
- soit une hyper-flexion, aux membres supérieurs (7 fois)
- soit les deux à la fois (28 fois)

Le plus souvent, cette hypertonie n'est pas permanente, mais se manifeste par accès. Ces accès peuvent survenir spontanément, en particulier lors du cri, ou bien être déclenchés par l'examen (à l'occasion d'excitations : pincement, recherche du réflexe de Moro, etc....)On peut noter alors :

- le rejet de la tête en arrière (68 fois)
- une tendance au decubitus latéral (l'enfant roule sur le côté) : (111 fois.)

. Au maximum est réalisé un grand opisthotonos (36 fois) : le rejet de la tête en arrière, et l'incurvation rachidienne déterminent une attitude en arc de cercle.
S'y associent une hyperextension des membres inférieurs qui se mettent "en ciseaux", et une hyperflexion des membres supérieurs, réalisant "la position du boxeur ".

Dans nos observations, tous les degrés ont été observés dans la description de l'opisthotonos :

- parfois discret, fugace, ébauché seulement,
- ou bien typique, mais transitoire (1 ou 2 accès brefs seulement lors des excitations),
- quelquefois permanent, avec des paroxysmes durant lesquels l'enfant courbé en demi-cercle prend une attitude "en cor de chasse".

2 - Associés ou non aux manifestations de l'hypertonie, d'autres signes nerveux ont été relevés. Certains sont considérés comme liés à une atteinte nucléaire : ce sont les mouvements lents des membres, à type de reptation, d'enroulement, de torsion (18 fois). Ils surviennent de façon spontanée, et atteignent presque exclusivement les membres supérieurs.

3 - D'autres signes peuvent avoir aussi une grande valeur sémiologique. Ce sont :

- les modifications du cri -(97 fois)
  . soit faible, plaintif, geignard
  . soit éraillé ou éteint
  . parfois pénible, rare, difficile à déclencher
  . mais le plus souvent aigu, monocorde, de tonalité désagréable

- les signes oculaires (46 fois)
  - parfois une simple fixité du regard (8 fois)
  - quelquefois , mais rarement, nous avons retrouvé :
    - un strabisme (1 fois)
    - un nystagmus (3 fois)
    - un plafonnement du regard (4 fois)
  - et beaucoup plus fréquemment (30 fois), le phénomène dit "des yeux en coucher de soleil".

4 - Enfin, parmi les manifestations nerveuses non spécifiques, dont l'interprétation n'aura de valeur qu'après les avoir replacées dans leur contexte clinique, nous avons noté :

- divers signes difficilement systématisables que nous avons catalogués parmi les troubles du comportement (104 fois).
  - agitation anormale, ou inertie
  - gesticulation rapide et désordonnée, ou au contraire pauvre et lente
  - trémulations, trépidations,
  - un signe revêt une importance certaine : c'est l'aspect figé de l'enfant, avec parfois le visage crispé et douloureux Il serait de mauvais pronostic;

- des modifications des réflexes archaïches (42 fois) . Certains peuvent être abolis , ou seulement ébauchés.

- une hypotonie globale (47 fois)
  - soit isolée
  - soit alternée avec les phases d'hypertonie

- des troubles respiratoires (22 fois)
  - à type de polypnée, de respiration superficielle
  - ou de respiration irrégulière, avec pauses, et dont l'origine centrale est fortement suspectée.

Ces troubles sont ou non accompagnés de cyanose.

En fait, tous ces signes sont souvent d'interprétation malaisée. Ils peuvent être, soit isolés, soit associés à ceux que nous avons décrits précédemment.

Il est à noter que nous n'avons pas retrouvé dans cette série de convulsions.

Si nous considérons maintenant la fréquence respective des troubles neurologiques, telle que nous l'avons signalée à mesure que nous les exposions, nous constatons la place prépondérante des manifestations à type d'hypertonie. D'autre part, dans la mesure où nous avons pu connaître l'ordre d'apparition des signes nerveux, il nous est apparu que ces manifestations étaient dans la majorité des cas les premières en date.

Il est nécessaire de signaler ici que la surveillance clinique est dominée par la crainte de voir apparaitre un ictère nucléaire au cours des hyperbilirubinémies du nouveau-né.

L'importance sémiologique, comme nous le verrons plus loin, d'une modification du tonus au cours de cette surveillance a probablement conduit à mentionner le moindre trouble, ce qui explique en grande partie le nombre important d'observations signalant une anomalie. Nous verrons qu'en fait dans la majorité d'entre elles, de telles modifications sont restées tellement discrètes que l'on peut douter de leur caractère nettement pathologique.

III - TABLEAUX CLINIQUES - CLASSIFICATION NEUROLOGIQUE

L'étude analytique des signes nerveux anormaux nous conduit à considérer les modalités d'association de ces signes, d'où nous pourrons tirer des arguments essentiels pour envisager l'hypothèse d'un ictère nucléaire.

Malheureusement, si l'on excepte les quelques enfants chez lesquels s'est manifesté un tableau clinique complet d'ictère nucléaire, il s'avère que dans la grande majorité des cas, le problème diagnostique est complexe et délicat. En effet, il nous est apparu que les possibilités d'association des manifestations nerveuses sont des plus variables, entrainant de ce fait une extrême diversité des tableaux cliniques que nous ne pouvons évidemment pas étudier séparément.

Pour la clarté de l'exposé, nous avons classé nos observations en 4 groupes sémiologiques établis uniquement à partir des constations nerveuses anormales (et en ne tenant compte ni du taux de bilirubine, ni du contexte étiologique) :

- Le premier groupe (Groupe (1)) comprend les enfants ayant présenté de manière caractéristique, dans la période néo-natale, un tableau clinique complet d'ictère nucléaire. Ce diagnostic peut donc être porté de façon quasi-certaine, en sachant que l'association la plus caractéristique en est la suivante (3) :

  . Hypertonie des muscles de la nuque, des gouttières vertébrales et des lombes, avec tendance à l'opisthotonos,
  . modifications du cri
  . troubles oculaires
  . mouvements de type athétoïde.

- Dans le deuxième groupe (Groupe (2)) ont été classés les enfants ayant présenté des signes nerveux comparables à ceux du groupe(1) sans toutefois réaliser un tableau aussi complet et typique.

Selon l'intensité des phénomènes observés et leur association, selon qu'ils ont été éphèmères ou retrouvés à plusieurs reprises, a été établie la distinction entre ces deux catégories.

Le groupe (2) comprend donc d'une façon générale les nouveau-nés ayant présenté des manifestations d'hypertonie, allant parfois jusqu'à l'opisthotonos, associées à des signes oculaires anormaux, ou des modifications du cri, ou à d'autres troubles moins spécifiques. Très souvent cependant, ces signes n'ont pas été présents ensemble au même moment.

Ces enfants sont considérés pour cette raison comme étant "fortement suspects d'ictère nucléaire".

- Le troisième groupe (Groupe (3)) réunit les nouveau-nés chez lesquels ont été mis en évidence un ou deux signes nerveux décrits pour les groupes précédents. Dans la quasi-totalité de nos observations, ces signes sont restés isolés, fugaces. Si dans quelques cas, ils ont été retrouvés à deux reprises, ils l'ont été de façon trop discrète pour que l'on puisse leur accorder une valeur formelle. Ici encore, ils ont été ou non associés à des manifestations nerveuses non spécifiques.

Pour fruste que soit cette symptomatologie, elle n'en doit pas moins être prise en considération. Les enfants de ce groupe sont considérés comme étant "faiblement suspects d'ictère nucléaire".

- Dans le quatrième groupe (Groupe (4)), assez disparate, nous avons réuni les observations des enfants ayant présenté des signes nerveux qui ne sont pas considérés comme résultant d'une atteinte nucléaire (hypotonie isolée, modification des réflexes archaïques, troubles respiratoires, etc...), et pour lesquels il a été parfois possible de retrouver une autre cause.

Nous voulons d'ailleurs signaler dès maintenant l'intrication possible du tableau d'ictère nucléaire, et de tableaux neurologiques relevant d'une autre étiologie (hémorragie méningée par exemple). Cette association éventuelle peut évidemment créer une confusion, tant du point de vue sémiologique que du point de vue diagnostique , voire même pronostique.

Nous citerons à ce sujet une observation significative : un mongolien, prématuré (2.300 g), chez qui une incompatibilité 0/A a été mise en évidence, présente au troisième jour de sa vie un ictère important avec une bilirubinémie à 236 mg °/₀₀ . Son comportement neurologique catastrophique (état de mort apparente) évoque une décérébration par hémorragie cérébro-méningée. Il meurt quelques heures après après le premièr examen connu dans un tableau de grand syndrome hémorragique. A l'autopsie, on découvre néanmoins des lésions typiques et importantes d'ictère nucléaire. Nous n'avons pu classer cet enfant dans l'un des trois premiers groupes, en raison de l'absence de signes d'atteinte nucléaire, ni dans le quatrième, étant donné son état agonique masquant toute sémiologie. Nous ne pouvons que le mettre à part.

Il s'agit bien entendu d'un cas exceptionnel, mais représentatif à l'extrême des difficultés d'interprétation des données cliniques. La réelle complexité du problème dans de nombreux cas nous permet d'insister à nouveau sur le fait que notre classification s'appuie uniquement sur les constatations neurologiques faites au cours des dix premiers jours de la vie, sans qu'aucun argument formel nous permette de confirmer les hypothèses diagnostiques que nous pourrons envisager.

oOo

EXPOSE DES RESULTATS

I - RESULTATS GLOBAUX

Sur les 235 nouveau-nés ayant présenté des signes nerveux anormaux ou inhabituels, nous en avons donc éliminé 7 dont la bilirubinémie était inférieure à 150 mg °/₀₀, ainsi que celui dont nous venons d'étudier ci-dessus l'observation.

Il nous reste ainsi 227 enfants qui se répartissent, au point de vue sémiologique, de la façon suivante :

Groupe (1) = 8 cas	soit 3,5 %	)
Groupe (2) = 25 cas	soit 11 %	) 14,5 %
groupe (3) = 166 cas	soit 73 %	
Groupe (4) = 28 cas	soit 12,5 %	

En additionnant ces observations et celles des enfants n'ayant pas eu de signes nerveux anormaux (soit 2.013 cas au total), nous pouvons étudier de façon plus générale la fréquence de répartition de chaque groupe par rapport à la totalité des enfants.

Groupe (1) = 0,4 %)	1,6 %
Groupe (2) = 1,2 %)	
Groupe (3) = 8,4 %	
Groupe (4) = I,5 %	

II - REPARTITION

Après avoir envisagé la classification sémiologique générale, nous étudierons la répartition de nos observations à l'intérieur des quatre groupes, et ceci en fonction :

- du sexe (accessoirement)
- de l'étiologie de l'ictère
- du poids de naissance de l'enfant
- enfin et surtout, du taux de bilirubine.

1 - Sexe :

Nous signalerons très rapidement que nos observations se répartissent ainsi :

- 60 % de garçons
- 40 % de filles

Le pourcentage reste sensiblement le même en ce qui concerne les enfants des deux premiers groupes, c'est à dire ceux qui présentent les troubles nerveux les plus sévères :

- 61,7 % de garçons
- 38,3 % de filles

Mais une réserve doit être faite quant à l'interprétation de ces chiffres, du fait que nous n'avons pu les comparer au pourcentage général de garçons et de filles pendant la même période.

2 - Etiologie de l'ictère

Nous envisagerons trois grandes catégories :

a - Les enfants A de mère O, et donc suspects de maladie hémolytique par incompatibilité O/A.

b - Les enfants B de mère O, et donc suspects de maladie hémolytique par incompatibilité O/B.

(Pour certains de ces enfants, il a parfois été possible d'envisager, associée à l'incompatibilité, une autre cause éventuelle d'ictère).

c - Les enfants pour lesquels il n'y a aucune possibilité de maladie hémolytique par incompatibilité foeto-maternelle, qui forment une catégorie assez imprécise d'"ictères sans incompatibilité" et chez lesquels la recherche d'une étiologie exacte est restée le plus souvent infructueuse.

Pour la commodité de l'exposé, nous avons dédoublé cette dernière catégorie en fonction du poids de naissance. Nous avons donc :

- d'une part les enfants dont le poids de naissance est inférieur à 2.500 g, que nous appellerons "prématurés". Pour la très grande majorité d'entre eux, la notion du terme, en accord avec le critère pondéral, certifie l'existence d'une prématurité : il y a donc lieu de penser qu'intervient ici pour une grande part une immaturité hépatique responsable d'une insuffisance de glycuro-conjugaison de la bilirubine. Pour quelques uns (6 seulement), nous n'avons pas de précisions sur la durée de leur vie foetale, mais leur faible poids de naissance (bien que cette donnée soit insuffisante) nous a conduit à les classer dans ce groupe de nouveau-nés.

- d'autre part les enfants dont le poids de naissance est supérieur ou égal à 2.500 g. Dans un but de simplification, nous les appellerons "cas spéciaux", pour ne préjuger en rien de la cause réelle de leur hyperbilirubinémie.

Un facteur étiologique précis pouvant être considéré comme la cause unique ou tout au moins prédominante de l'ictère n'a pu être relevé, au cours de la période néo-natale, que dans quelques observations. Il s'agit de :

- Céphalhématome (6 cas) : la résorption d'un important hématome pouvant en effet accroître de façon notable le taux de bilirubine,

- Diabète ou prédiabète maternel (3 cas)

- Maladie de Minkowski-Chauffard, de révélation néo-natale (2 cas, dont 1 douteux), le diagnostic étant ici envisagé d'après le contexte familial.

La classification étiologique des nouveaux-nés ayant eu des troubles neurologiques s'établit donc ainsi :

Enfants suspects d'incompatibilité O/A = 101 cas

Groupe (1) = 3 cas ..... Soit 2,8 %) ..... dont 1 prématuré
Groupe (2) = I0 cas ..... soit 10 %) 12,8 % ..... dont 3 prématurés
Groupe 3 = 79 cas ..... soit 78,2 % ..... dont 8 prématurés
1 céphalhématome
1 Minkowski-Chauffard
Groupe (4) = 9 cas ..... soit 9 % ..... dont 1 diabète maternel.

Enfants suspects d'incompatibilité O/B = 34 cas

Groupe (1) = 2 cas ..... soit 5,8 %) .....dont 1 prédiabète maternel
Groupe (2) = 6 cas ..... soit 17,2 %) 23 % ..... dont 3 prématurés
Groupe (3) = 22 cas ..... soit 65,4 % ..... dont 3 prématurés
Groupe (4) = 4 cas .....soit II,6 % .....dont 2 prématurés

"Prématurés" PN ⩽ 2,500 g) = 43 cas

Groupe (1) = 2 cas ..... soit 4,6 %) ..... dont 1 mongolien
Groupe (2) = 5 cas ..... soit II,6 %) 16,2 %
Groupe (3) = 25 cas .....soit 58,3 %
Groupe (4) = 11 cas ..... soit 25,5 % ..... dont 1 diabète maternel.

.../...

"Cas spéciaux" (de PN $\geq$ 2.500 g) = 49 cas

Groupe (1) = 1 cas ..... soit 2 %) ..... céphalhématome
Groupe (2) = 4 cas ..... soit 8,2%) 10,2 %
Groupe (3) = 40 cas ..... soit 81,6 % ..... dont 4 céphalhématomes
Groupe (4) = 4 cas ..... soit 8,2 % dont 1 Minkowski-Chauffard

Dans ce tableau, ainsi que dans ceux qui suivront, nous avons exprimé en pourcentage le nombre de cas observés dans chaque série (bien que ce nombre soit souvent très restreint) afin de faciliter les comparaisons numériques.

Quelques constatations s'imposent dès maintenant :

- La répartition plus grave des signes nerveux chez les enfants suspects d'incompatibilité O/B (par rapport aux O/A), qui apparait surtout si nous additionnons les groupes (1) et (2), c'est à dire les enfants les plus sévèrement atteints : nous passons en effet de 12,8 % pour les O/A à 23 % pour les O/B.

- Le nombre relativement élevé de "cas spéciaux". En effet, si l'on excepte 5 céphalhématomes et 1 Minkowski-Chauffard, il reste malgré tout 43 enfants pesant plus de 2.500 g chez lesquels aucune cause d'ictère n'a pu être décelée.

Nous avons comparé ces chiffres à ceux des enfants ayant eu une bilirubinémie supérieure à 150 mg °/₀₀, et qui, appartenant aux mêmes catégories étiologiques, n'ont jamais présenté d'anomalies neurologiques.

(voir tableau ci-après)

	Enfants avec anomalies neurologiques	Enfants sans anomalies neurologiques	Total	% d'enfants avec anomalies neurol. sur la totalité
Incompatibilité O/A	101	591	692	14,5 %
Incompatibilité O/B	34	162	196	17 %
"Prématurés"	43	398	441	9,5 %
"Cas spéciaux"	49	635	684	7 %

Nous avions constaté auparavant une gravité plus grande des signes nerveux chez les enfants suspects d'incompatibilité O/B . Nous voyons ici que c'est également dans cette catégorie étiologique que nous trouvons le pourcentage le plus élevé d'enfants ayant présenté une symptomatologie nerveuse anormale, quelle qu'elle soit.

Nous pouvons d'autre part noter que ce pourcentage est nettement plus faible en ce qui concerne les nouveau-nés sans incompatibilité foeto-maternelle.

Ces notions peuvent être précisées par le tableau suivant, où nous avons étudié la répartition des étiologies pour chacune des séries d'enfants :

- sans signes nerveux anormaux
- avec signes nerveux anormaux
- avec signes nerveux sévères (G (1) et (2))

(voir tableau ci-après)

	Sans anomalies neurologiques	Avec anomalies neurologiques	Groupes (1) et (2)
O/A	33 %	47 %	39 %
O/B	9 %	14 %	24 %
"Prématurés"	22 %	18 %	21 %
"Cas spéciaux"	36 %	21 %	16 %
	100 %	100 %	100 %

Seuls les pourcentages correspondant à la cétégorie O/B augmentent progressivement lorsque l'on considère par rapport aux enfants dont le comportement neurologique est resté normal, ceux qui ont présenté une quelconque anomalie, puis par rapport à ces derniers, ceux qui ont eu des signes nerveux graves.

Le phénomène inverse se produit pour la catégorie des "cas spéciaux".

Pour terminer cette étude étiologique, nous donnons à titre indicatif les pourcentages d'enfants des deux premiers groupes, par rapport à l'ensemble de nos observations :

Incompatibilité O/A = Gr (1) = 0,4 %)
(2) = I,4 %) I;8 %

Incompatibilité O/B = Gr (1) = 1 %) 4 %
(2) = 3 %)

"Prématurés" = Gr (1) = 0,4 %) I,4 %
(2) = 1 %)

"Cas spéciaux" = Gr (1) = 0,I %)
(2)= 0,5 %) 0,6 %

3 - Poids de naissance :

La répartition selon les catégories de poids de naissance se présente ainsi :

PN ≥ 3,000 g = 99 cas

groupe (1) = 4 cas ..... soit 4 %)
(2) = 8 cas ..... 8 %) } 12 %
(3) = 78 cas ..... 78 %
(4) = 9 cas ..... 9 %

PN : 2,500 g - 2,999 g = 60 cas

groupe (1) = 2 cas ..... soit 3,3 %) } 13,3 %
(2) = 6 cas ..... 10 %)
(3) = 47 cas ..... 78,4 %
(4) = 5 cas ..... 8,3 %

PN : 1,800 - 2,499 g = 58 cas

groupe (1) = 2 cas ..... soit 3,4 %)
(2) = 10 cas ..... 17,2 % } 20,6 %
(3) = 35 cas ..... 60,4 %
(4) = 11 cas ..... 19 %

PN ≤ 1,799 g = 9 cas

groupe (1) = 0 0 } 11 %
(2) = 1 cas ..... soit 11 %)
(3) = 5 cas ..... 55,6 %
(4) = 3 cas ..... 33,4 %

- Si de nouveau nous réunissons les cas des deux premiers groupes nous pouvons remarquer que leur pourcentage augmente avec l'abaissement du poids de naissance, passant de 12 % (pour les enfants de plus de 3 kg) à 13,3 %

(pour un poids de naissance compris entre 2,500 et 3,000 g), puis s'élevant de façon importante (20,6 %) pour les enfants pesant de 1,800 à 2,500 g, c'est à dire considérés comme prématurés :

- Nous constatons donc que la gravité des signes nerveux est croissante, au fur et à mesure que le poids de naissance s'abaisse.

- Cependant, en ce qui concerne les enfants de très petit poids (moins de I,800 g), bien que le nombre restreint de nos observations, pour cette catégorie ne permette pas de tirer de conclusions, nous pouvons signaler qu'il n'y a qu'un enfant sur 9 dans les deux premiers groupes :

- les très petits prématurés seraient-ils moins touchés que ceux appartenant à la catégorie pondérale supérieure ? Ou l'expression clinique d'une même lésion serait-elle dans ce cas différente ?

- Toutefois, il nous parait intéressant de souligner que le pourcentage des enfants du groupe (4) , qui est de 9 et 8 % pour ceux dont le poids de naissance est supérieur à 2,500 g, augmente notablement pour les catégories pondérales inférieures (I9 % , puis 33 %).

- Si, de même qu'auparavant, mais cette fois-ci par rapport au total de nos observations, nous cherchons à déterminer la proportion d'enfants ayant présenté des troubles neurologiques sévères , nous obtenons :

PN $\geq$ 3,000 g = 841 cas

groupe (1) = 0,5 %
(2) = 0,9 %) I,4 %

PN 2,500 - 2,999 g = 435 cas

groupe (1) = 0,4 %
(2) = I,2 %) I,6 %

.../...

PN 1,800 - 2,499 g = 438 cas

Groupe (1) = 0,6 %)
(2) = 2,2 %) 2,8 %

PN < 1,800 g = 115 cas

Groupe (1) = 0)
(2) = 0,8 %) 0,8 %

4 - Taux de bilirubine

Les bilirubinémies que nous donnerons ici sont les concentrations maximales. Il aurait été intéressant de pouvoir préciser pour chaque cas la date à laquelle le taux maximum a été atteint (un taux donné n'ayant certes pas la même signification le 2e ou le 8e jour), et même la courbe de bilirubinémie. Celà n'a pas été possible dans le cadre de cette étude limitée.

Nous pouvons néanmoins signaler que, généralement, la date à laquelle a été notée la plus forte hyperbilirubinémie est celle à laquelle sont apparus les premiers signes nerveux anormaux. Lorsqu'une discordance a été observée, il est exceptionnel que le laps de temps écoulé entre l'apparition des signes nerveux et le pic de bilirubine, ou vice-versa (la première éventualité étant de loin la plus fréquente), ait dépassé 24 heures.

Nous voulons rappeler à ce propos que certains enfants ont été vus tardivement; de ce fait, on ne peut exclure la possibilité qu'ils aient eu auparavant des taux de bilirubine (qui nous sont restés inconnus) plus élevés que ceux que nous connaissons.

Avant d'aborder la classification des observations d'enfants ayant eu des signes nerveux anormaux, il nous semble important d'évaluer leur pourcentage par rapport à la totalité de nos cas, dans chaque catégorie de bilirubinémie:

Bilirubine mg ‰	Enfants avec anomalies neurologique	Enfants sans anomalies neurologiques	Total	% d'enfants avec anomalies neurologiques sur totalité
300	22	17	39	56,5 %
250-299	44	II9	I63	27 %
200-249	90	548	638	14 %
150-199	71	1,102	1,173	6 %

Ainsi apparait de façon évidente le rapport global entre l'existence d'anomalies neurologiques, quelles qu'elles soient, et le taux maximum de bilirubine.

- La répartition de nos quatre groupes sémiologiques, selon le taux de bilirubine, s'établit ainsi :

Bilirubine $\geq$ 350 mg °/$_{oo}$ = 8 cas

Groupe (1) = 3 cas ..... soit 37,5 %)
(2) = 3 cas ;.....soit 37,5 %) 75 %
(3) = 2 cas ..... soit 25 %
(4) = 0 ..... soit 0

300 - 349 mg °/$_{oo}$ = 14 cas

Groupe (1) = 1 cas ..... soit 7,I %) 2I,4 %
(2) = 2 cas ..... soit 14,3 %)
(3) = 10 cas ..... soit 71,5 %
(4) = 1 cas ..... soit 7,I %

250 - 299 mg °/₀₀ = 44 cas

Groupe(1) = 1 cas ..... soit 2,2 %)
Groupe (2) = 6 cas ..... soit 13,6 %) 15,8 %
(3) = 36 cas ..... soit 82 %
(4) = 1 cas ..... soit 2,2 %

200 - 249 mg °/₀₀ = 90 cas

Groupe (1) = 1 cas ..... soit 1,1 %) 13,3 %
(2) = 11 cas ..... soit 12,2 %)
(3) = 65 cas ..... soit 72 %
(4) = 13 cas ..... soit 14,7 %

150 - 199 mg ‰ = 71 cas

Groupe (1) = 2 cas ..... soit 2,8 %
(2) = 3 cas ..... soit 4 %
(3) = 53 cas ..... soit 74,8 %
(4) = 13 cas ..... soit I8,4 %

Nous ajouterons pour mémoire à cette classification les 7 observations d'enfants dont la bilirubinémie est restée inférieure à 150 mg °/₀₀

Groupe (3) = 4 cas , soit ..... 57 %
Groupe (4) = 3 cas, soit ..... 43 %

- En considérant , comme auparavant, les enfants des deux premiers groupes réunis, nous constatons que, comme il était possible de s'y attendre, leur pourcentage (par rapport à ceux des deux autres groupes), qui est de 75 % pour les nouveau-nés dont la bilirubinémie est supérieure à 350 mg °/₀₀, décroit progressivement jusqu'à 6,8 % lorsque le taux de bilirubine est compris entre 150 et 200 mg % et devient nul au-dessous de I50 mg °/₀₀.

- En ce qui concerne les cas du groupe (3), leur pourcentage, faible au-dessus de 350 mg °/₀₀, se maintient au-dessus de 70 % entre 150 et 300 mg °/₀₀

- Quant à ceux du groupe (4), leur nombre augmente (sauf dans l'intervalle 250 - 299 mg %) au fur et à mesure que le taux de bili rubine décroit.

Ceci, joint à la notion vue ci-dessus de la diminution du nombre d'enfants ayant eu des troubles nerveux en fonction de la baisse du taux maximum de bilirubine, fait apparaitre que seuls les groupes (1) et (2) augmentent en fait nettement en fonction de l'hyperbilirubinémie.

- La proportion d'enfants des groupes (1) et (2), par rapport à l'ensemble de nos observations, et selon les catégories de bilirubinémie, est la suivante :

⩾ 300 mg °/₀₀ = 39 cas, Groupe (1) = 10,2 %) 23 %
(2) = 12,8 %)

250 - 299 mg °/₀₀ = 163 cas, Groupe (1) = 0,6 %) 4,2 %
(2) = 3,6 %)

200 - 249 mg °/₀₀ = 638 cas, Groupe (1) = 0,3 %) 2 %
(2) = I,7 %)

150 - 199 mg °/₀₀ = 1.173 cas, Groupe (1)= 0,17 %) 0,4 %
(2)= 0,25 %)

oOo

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

I - DISCUSSION CLINIQUE - INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Nous avons vu,en établissant notre classification sémiologique, que celle-ci reposait uniquement sur la constatation, au cours de la période néo-natale, d'anomalies neurologiques, mais que leur interprétation était souvent malaisée.

. Parmi les nombreux problèmes qui se posent, nous voudrions revenir sur celui des enfants hyperbilirubinémiques chez lesquels des lésions nerveuses autres que l'ictère nucléaire peuvent par leur symptomatologie masquer ou simuler celui-ci.

Il s'agit dans notre série d'observations d'hémorragies méningées. Leur nombre est relativement élevé :

- 16 fois, le diagnostic a pu être certifié par un LCR typique.
- 4 fois, il n'a pu être qu'évoqué, mais non confirmé, le LCR étant xanthochromique (ce qui a peu de valeur en cas d'ictère intense), ou le nombre des G.R. étant relativement faible, ou encore l'élévation de l'albuminorachie trop peu importante.

Cependant, un LCR apportant la preuve d'une hémorragie méningée chez un nouveau-né ictérique ne peut en aucun cas permettre d'exclure formellement une atteinte nucléaire associée.

. Quant aux nouveau-nés ictériques ayant eu des signes nerveux autres que ceux décrits dans l'ictère nucléaire (groupe (4), nous avons vu auparavant que, globalement, leur pourcentage augmentait lorsque le taux de bilirubine décroissait, et lorsque le poids de naissance était inférieur à 2.500 g. Il semble donc qu'il s'agisse d'enfants présentant d'une part une hyperbilirubinémie qui le plus souvent reste modérée, d'autre part une symptomatologie nerveuse qui ne lui est vraisemblablement pas liée, et qui dans certains cas serait peut être en rapport avec la prématurité.

Il semble en fait que, parmi les enfants ayant eu des signes pouvant rappeler de la symptomatologie de l'ictère nucléaire, seuls ceux des deux premiers groupes présentent un tableau clinique assez évocateur pour permettre d'envisager le diagnostic d'ictère nucléaire, que celui-ci soit presque certain (groupe (1)), ou fortement probable (groupe (2)). Nous les avons étudiés ensemble à plusieurs reprises du fait de leur grande parenté symptomatologique. Ce sont de plus les seuls dont le nombre augmente parallèlement au taux de bilirubine, ce qui est en faveur d'une même origine pathogénique.

Cependant, si ce diagnostic est habituellement évoqué sur la symptomatologie néo-natale,nous savons bien qu'il faudrait pour le confirmer en connaitre les conséquences lointaines par une surveillance à long terme. Il n'en reste pas moins que les enfants de ces deux groupes sont ceux pour lesquels il y aurait précisément lieu de redouter les plus graves séquelles psychomotrices, et ceci bien que l'on connaisse actuellement la possibilité d'évolution favorable après constitution d'un syndrome neurologique néo-natal sévère de ce type (2 - 3 - 15) (à l'opposé, il existe des formes dites frustes suivies d'encéphalopathies à type de séquelles d'ictère nucléaire).

Ces réserves faites, il semble malgré tout que le parallélisme qui a été le plus souvent observé dans la littérature (6) entre les manifestations néo-natales et les séquelles nous autorise à penser que pour ces enfants (des groupes (1) et (2),) la probabilité de l'atteinte nucléaire est telle que nous

puissions considérer leur nombre comme représentatif de la fréquence de cette atteinte.

II - RECHERCHE D'UN "SEUIL CRITIQUE" DE BILIRUBINEMIE

Nous avons vu précédemment qu'il existait un parallélisme net entre la concentration sanguine en bilirubine et l'existence de signes neurologiques graves.

Donc, si nous admettons qu'il puisse s'agir dans ces cas d'ictères nucléaires, nous pouvons essayer de déterminer le taux de bilirubine au-dessus duquel leur fréquence devient telle que ce chiffre pourrait être considéré comme un "seuil dangereux" à ne pas franchir.

Nous devrons nous limiter ici à une étude globale, ne tenant compte que des bilirubinémies maximales. En reprenant le tableau où sont réparties, en fonction de celles-ci, les 227 observations d'enfants ayant eu des troubles neurologiques, nous voyons qu'il n'y a aucun cas d'atteinte nucléaire au-dessous de 150 mg °/₀₀.

Entre 150 et 200 mg °/₀₀, la fréquence de l'ictère nucléaire peut être considérée comme relativement faible, bien que non négligeable (6,8 %, pourcentage à propos duquel nous tenons à souligner que les chiffres que nous donnons ne sont représentatifs que du groupe d'enfants ayant présenté une symptomatologie nerveuse anormale, et non de la totalité des enfants ictériques).

Inversement, à l'extrémité supérieure de l'échelle de bilirubinémie, 3 enfants présentent une attitude nucléaire sur les 4 qui ont une anomalie neurologique (pour un taux supérieur à 350 mg °/₀₀).

Entre 300 et 350 mg °/₀₀, le pourcentage est encore très élevé (21,4 % des enfants ayant eu des troubles neurologiques).

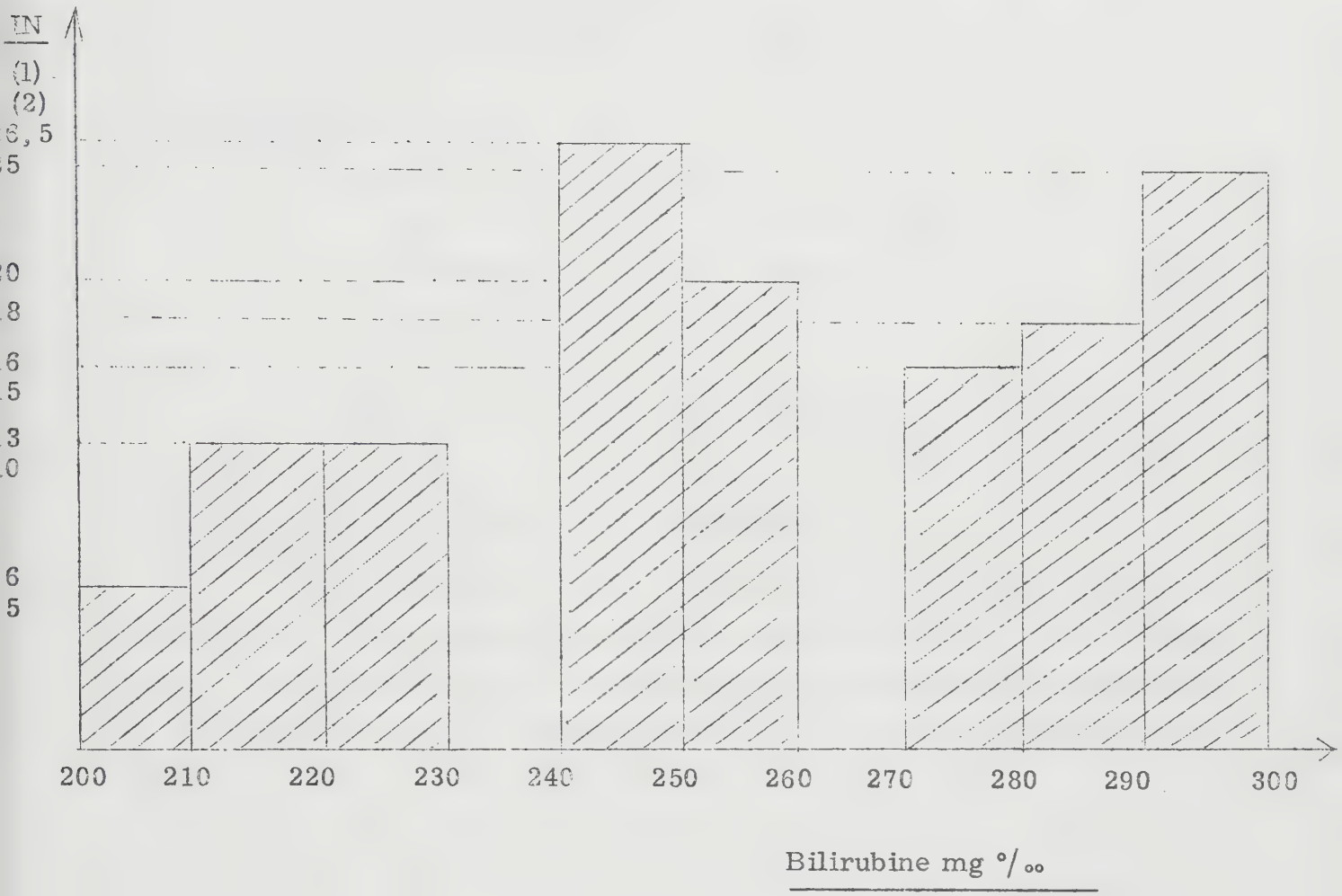
Dans ces deux dernières catégories, le traitement apparait donc bien comme indiscutable , quelle que soit l'étiologie de l'ictère.

- Le problème de l'indication thérapeutique revient donc à déterminer si l'on peut franchir le seuil de 200 mg °/₀₀, et dans ce cas, où peut-on l'établir.

Nous pouvons constater que le pourcentage d'ictères nucléaires est relativement peu différent si l'on compare les intervalles de bilirubine 250-300 mg °/₀₀ (= 15,8 %) et 200-250 mg °/₀₀ (= 13,3 %). Nous avons donc essayé de voir s'il existe entre 200 et 300 mg °/₀₀ un taux de bilirubine pour lequel on note une augmentation vraiment nette du pourcentage d'atteintes nucléaires. Pour cela, nous avons cherché à déterminer ce pourcentage pour des intervalles de bilirubinémies échelonnés de I0 en I0 mg (200-209 mg °/₀₀ - 210-219 etc...).

Il nous est apparu que, si entre 200 et 240 mg °/₀₀, il varie entre 6 et 13 %, il s'élève nettement, au-dessus de 240 mg °/₀₀, oscillant alors entre 16 et 26 % (sans toutefois que la progression se fasse de façon constante, puisque même aucun cas d'ictère nucléaire n'a été noté dans les intervalles 230-240 mg °/₀₀ et 260-270 mg °/₀₀).

(voir tableau ci-après)



Il semblerait donc qu'une nette aggravation du risque d'ictère nucléaire soit observée à partir de 240 mg °/oo, dans la série étudiée.

Si d'ailleurs nous reprenons le précédent tableau, et si nous considérons dans l'intervalle 200 - 300 mg °/oo le chiffre de 240 mg au lieu de 250, nous obtenons les résultats suivants :

240 - 299 mg °/₀₀ = 59 cas

Groupe (1) = 2 cas ..... soit 3,3 %) I8,7 %
(2) = 9 cas ..... soit 15,4 %)
(3) = 44 cas ..... soit 74,6 %
(4) = 4 cas ..... soit 6,7 %

200 - 249 mg °/₀₀ = 75 cas

Groupe (1) = 0 0
(2)= 8 cas ..... soit 10,7 %
(3) = 57 cas ..... soit 75,7 %
(4) = I0 cas ..... soit 13,6 %

La différence est ici encore beaucoup plus nette qu'auparavant.

III - INTERPRETATION DU "SEUIL CRITIQUE"

Nous mentionnons donc ce chiffre de 240 mg °/₀₀ qui, d'après nos observations, nous a paru pouvoir être considéré comme une étape d'aggravation . Mais en fait il s'agit de savoir si cette notion peut être envisagée de façon absolue, et par conséquent influencer la détermination globale d'un seuil dangereux, ou bien si le rapport qu'elle implique entre la concentration en bilirubine et l'apparition de l'ictère nucléaire n'est pas lui-même sujet à des variations en fonction de certaines circonstances, ou de facteurs individuels. Car en comparant alors les taux de bilirubine atteints et la fréquence de l'ictère nucléaire, par rapport à un facteur donné, nous pouvons voir si celui-ci peut être jugé aggravant ou non, c'est à dire si en se référant à lui, le seuil critique doit être abaissé ou non.

Nous prendrons pour exemples :

- le poids de naissance
- l'étiologie de l'ictère

a - Corrélations bilirubine - poids de naissance

Nous avons classé, par rapport à une échelle donnée de bilirubinémie maximale, les cas (en poureentage) envisagés dans 4 catégories pondérales .

Nous avons rappelé, pour chacune de ces 4 catégories, le pourcentage correspondant d'atteintes nucléaires (Gr. (1) et (2)) parmi les enfants ayant eu des troubles neurologiques.

	PN ⩾ 3000 g (99 cas)	2500 -2999 g (60 cas)	I800-2499 g (58 cas)	< I300 g (9 cas)
Bilirubine				
⩾ 300 mg °/₀₀	12 %) 32 %	12 %) 30 %	5 %) 24 %	0
250 - 299	20 %)	18 %)	19 %)	11 %
200 - 249	31 %	38 %	5I %	56 %
< 200	37 %	32 %	25 %	33 %
% IN	12 %	13,3 %	20,6 %	11 %

En considérant la répartition des taux de bilirubine, nous voyons qu'elle se fait dans le sens d'une diminution des taux très élevés (supérieurs à 250 mg °/₀₀), parallèlement à la diminution du poids de naissance.

Mais nous pouvons constater une progression inverse en ce qui concerne la fréquence de l'ictère nucléaire, pour les mêmes catégories pondérales. Le nombre élevé d'ictères nucléaires chez les enfants de petit poids

de naissanee (du moins entre 1.800 et 2.500 g) ne correspond pas aux bilirubinémies plus basses que l'on retrouve dans cette catégorie.

- Un poids de naissance faible est donc un facteur de gravité puisque dans ce cas il y a un risque neurologique accru pour un taux de bilirubine relativement moins élevé.

Nous avons indiqué les chiffres obtenus pour des poids de naissance inférieurs à 1.800 g, mais ils sont difficilement interprétables du fait du nombre très restreint d'observations dans cette catégorie.

b - Corrélations bilirubine-étiologie

Nous avons établi le même tableau que précédemment, mais en remplaçant cette fois les catégories pondérales par des catégories étiologiques.

	Inc. O/A (101 cas)	Inc. O/B (34 cas)	Prématurés (43 cas)	Cas spéciaux (49 cas)
Bilirubine				
⩾ 300 mg °/∞	11 %)	17 %)	3 %)	7 %)
250-300	15 %) 26 %	14 %) 31%	11%) 14%	34%) 41%
200-249	34 %	37 %	6I %	32 %
< 200	40 %	32 %	25 %	27 %
% d'IN	12,8 %	23 %	16,2 %	10,2 %

- Le pourcentage plus important de taux élevés de bilirubine pour l'incompatibilité O/B (par rapport à l'incompatibilité O/A) correspond, quoiqu'un peu moins nettement, à une incidence plus grande de l'ictère nucléaire dans cette catégorie = il y a donc ici parallélisme entre l'hyperbilirubinémie et l'atteinte des noyaux gris centraux.

- Pour les prématurés sans incompatibilité, l'opposition entre le nombre faible d'enfants ayant des bilirubinémies très élevées, et le pourcentage relativement important d'atteintes nucléaires, correspond à peu près aux constatations faites ci-dessus au sujet des enfants de faible poids de naissance.

- Mais on observe le phénomène contraire en ce qui concerne les "cas spéciaux" = taux de bilirubines élevés, surtout entre 250 et 300 mg °/₀₀ et fréquence faible de l'ictère nucléaire. Malgré des hyperbilirubinémies souvent importantes, la maladie serait-elle donc moins grave chez des nouveau-nés ne présentant pas d'incompatibilité foeto-maternelle, et n'étant pas prématurés ?

Cette répartition des bilirubinémies, étudiée pour l'ensemble des 4 groupes cliniques, pourra être vérifiée pour les groupes (1) et (2) dans les tableaux plus détaillés que nous donnerons ci-dessous.

oOo

Pour évident que soit le rapport global entre l'élévation de la bilirubinémie et l'incidence de l'ictère nucléaire , nous voyons néanmoins que cette notion doit être nuancée. En fait, il existe une marge notable d'incertitude puisque du fait de certains facteurs, l'ictère nucléaire peut ne pas apparaître pour des taux élevés de bilirubine, ou au contraire se développer malgré des taux relativement plus faibles.

Cette seconde éventualité étant plus importante, d'un point de vue pratique tout au moins, nous allons reprendre les observations des enfants des deux premiers groupes (en notant pour chacune d'elles les éléments les plus significatifs) et tenter de voir plus particulièrement pour les enfants dont le taux maximum est resté inférieur à 240 mg °/₀₀, si l'interaction de différents facteurs peut ou non expliquer la survenue de l'ictère nucléaire.

Ier groupe :

Enfant présentant un ictère nucléaire quasi-certain (classés selon les taux décroissants de bilirubine). Il nous a semblé intéressant d'ajouter à ce groupe l'enfant(*) chez lequel l'autopsie avait découvert des lésions d'ictère nucléaire et que nous avions mis à part jusque là.

	Bilirubine max.	Etiologie	Test de Munk-Andersen	PN	
LE...	372 à J 5	O/A	+	3350	Mongoloïde
DE...	362 à J7	Spec. (céph hém.)		3450	Anoxie (qqs minutes)
DE...	356 à J 5	O/B	?	3200	Prédiabète maternel
FA...	308 à J 5	O/A	++	3180	
TO...	276 à H I7	O/B	+	2700	
BA...	240 à J 5	Prématuré		1880	
AV...*	236 à J 3	O/A prématuré	+	2300	Mongolien anoxie DCD
DI...	196 à J 3	O/A	?	2600	Anoxie 5'
LO...	188 à J 7	Prématuré		2380	Mongolien-anoxie 2 h

Sur les trois enfants dont la bilirubinémie maximale n'a pas atteint 240 mg °/₀₀, deux ont des poids de naissance inférieurs à 2500 g et auraient donc été plus vulnérables (de même que celui dont le taux de bilirubine est de 240 mg).

Le troisième, dont le poids est encore faible (2600 g), a souffert d'anoxie, ainsi que les deux prématurés.

Sur l'ensemble de ces neurf enfants pour lesquels l'atteinte nucléaire est pratiquement certaine, nous pouvons en relever quatre ayant eu une anoxie néo-natale (d'une durée variable d'un cas à l'autre). Cette proportion élevée semble confirmer la notion selon laquelle l'anoxie, modifiant la perméabilité de la barrière hémo-cérébrale, intervient en tant que facteur aggravant dans la constitution de l'ictère nucléaire.

Par ailleurs, nous voulons signaler, sans toutefois en tirer de conclusions, la présence de trois cas de mongolisme dans ce groupe, alors qu'il n'y en a aucun dans les trois autres.

On peut donc penser, d'après ce tableau, que pour les enfants fragilisés par une prématurité ou une anoxie-néo-natale, le seuil critique doive être notablement abaissé.

(Il faut rappeler que tous ces enfants, ainsi que ceux du groupe suivant, ont été traités par E.T. aussitôt que possible après leur arrivée dans le service d'hospitalisation).

2e groupe : enfant fortement suspects d'ictère nucléaire .

	Bilirubine max.	Etiologie	Test de M-A	PN	
KN...	372 H 72	O/B	+	4500	
DA...	364 H 60	O/A	++	2840	
KU...	360 H 80	O/B	++	3200	
FE..	304 H 51	O/A	++	2600	
CA...	300 J 6	O/B préma.	++	2190	
MO...	296 H 76	O/B préma.	++	2300	
SO...	284 J 6	Spéc.	-	3400	
HA...	280 J 6	Prématuré	-	1200 ?	
HA...	256 J 7	Prématuré	-	2050 ?	
HE...	254 J 5	Spéc.	-	3440	Hémorragie Méningée
VE...	250 J 5	Spéc.		3180	H.M.
FA...	244 J 4	O/A	+	3500	
ME...	244 J 7	Prématuré		2250	
MA...	240 H 53	O/A	+	3860	
TA...	228 H 36	O/A	+	2700	H.M. ?
BO...	228 J 6	Spéc.	-	2620	
RO...	228 J 4	Prématuré		1940	
LA...	216 J 6	Prématuré		1850	anoxie - H.M.
SA...	216 J 3	O/B	+	3690	
AO...	212 J 4	O/A	?	2520	Jumeau
BA...	212 J 8	O/A Prém.	?	2350	Jumeau
BE ...	208 J 4	O/B Prém.	+	2360	Jumeau
PI...	192 J 3	O/A Prém.	+	2200	
LE..	190 J 4	O/A	++	2920	Jumeau
BE...	176 H 76	O/A Prém.	++	2000	

Nous voyons ici qu'au dessous du taux d'aggravation que nous avons signalé (240 mg °/₀₀) la survenue d'une atteinte nucléaire peut (dans 8 cas sur 11) avoir été favorisée par l'existence de facteurs de gravité : prématurité (PN inférieur à 2500 g), gémellité peut-être.

Cependant, 3 observations ne répondent pas à ces conditions :

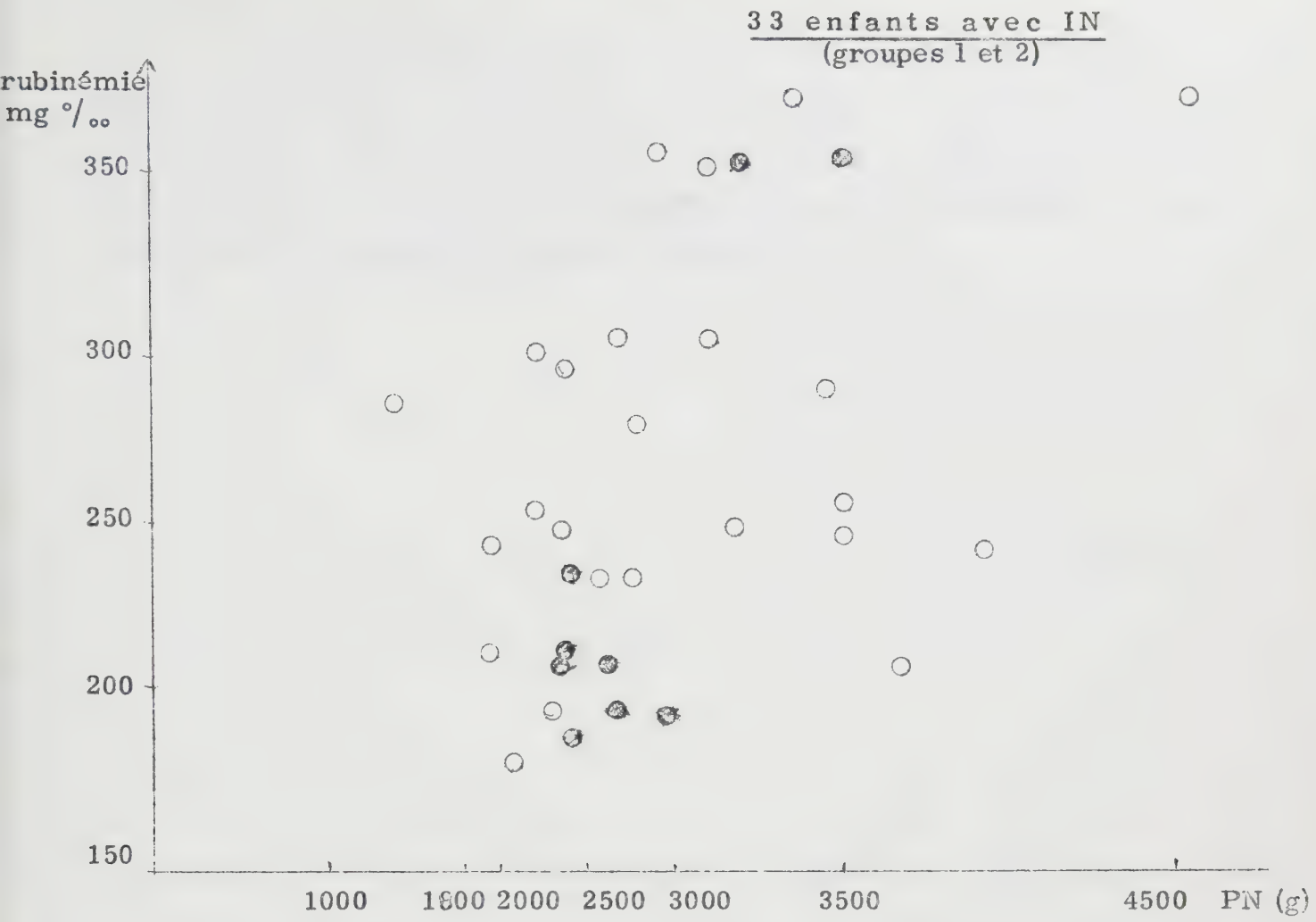
- Deux enfants, dont les poids de naissance sont en fait encore assez faibles (2.620 et 2.700 g) ont eu une bilirubinémie maximale de 228 mg °/₀₀.

L'un deux n'a été vu pour la première fois qu'au 6e jour de sa vie ; il est donc possible qu'il ait eu auparavant un taux plus élevé.

Le second a été suivi dès sa naissance. L'ascension de sa bilirubinémie a été assez rapide (maximum à H 36). Le 4e jour sont apparus des signes nerveux tout à fait évocateurs d'ictère nucléaire (mais on a la notion 2 jours plus tard, d'un LCR xanthochromique avec 900 GR et 7 éléments/mm3).

- Nous voulons surtout attirer l'attention sur le troisième enfant, pesant 3.690 g à la naissance, présentant une incompatibilité O/B sans autre facteur pathologique surajouté, et chez qui s'est constitué un tableau presque complet d'ictère nucléaire, sans que la bilirubinémie ait jamais dépassé 216 mg/l.

La figure suivante résume les notions vues ci-dessus, en montrant la répartition des enfants des groupes (1) et (2) en fonction de leur taux maximum de bilirubine et de leur poids de naissance.



(chaque point représente un cas. Les enfants chez lesquels on a retrouvé un facteur aggravant sont représentés par un point plein)

En définitive, même si l'étude des observations de ces deux groupes permet de renforcer la notion, envisagée précédemment sur les données numériques, de la plus grande vulnérabilité des prématurés à l'action toxique de la bilirubine, et de dégager celle de l'influence aggravante de l'anoxie, il s'avère qu'aucune systématisation n'est réellement possible.

Il en résulte que le rapport, aussi indubitable soit-il, entre l'ascension de la bilirubinémie et la survenue de l'atteinte nucléaire, et sa conséquence logique, la notion de seuil critique, ne doivent pas être envisagés de façon rigoureuse et schématique, mais doivent être replacés dans leur contexte.

C'est dire que pour chaque enfant, la décision thérapeutique sera prise, non seulement en fonction du taux de bilirubine, de la rapidité de son ascension, mais également en fonction de l'anamnèse, de l'existence d'éventuels facteurs favorisants ou aggravants, et bien entendu après confrontation de ces données avec les résultats de l'examen clinique.

oOo

CONCLUSION

Cette étude porte sur 2014 observations de nouveau-nés qui, au cours des 10 premièrs jours de leur vie, ont eu une hyperbilirubinémie supérieure ou égale à 150 mg °/₀₀ (nous avons éliminé tous les enfants pouvant être atteints de maladie hémolytique par incompatibilité Rhésus).

Parmi ces nouveau-nés ont été étudiés ceux qui ont présenté une ou plusieurs manifestations anormales au point de vue de leur comportement neurologique : le pourcentage global en est de II, 5 %. Mais il est évident que ce taux paraissant très élevé repose sur la constatation de n'importe quelle anomalie neurologique, même très banale. En fait, les associations sémiologiques font apparaitre que seulement I, 6 % d'entre eux ont eu des symptômes pouvant évoquer une atteinte nucléaire, encore que pour certains il ne s'agisse que d'une possibilité non confirmée. Ce chiffre doit donc encore être considéré vraisemblablement comme supérieur à la réalité.

Si l'on ne considère que ce groupe d'enfants très fortement suspects d'ictère nucléaire :

- L'étude de leur répartition confirme que l'incidence de cette complication est en relation proportionnelle très nette avec le degré de bilirubinémie, et d'autre part en relation inversement proportionnelle avec le poids de naissance.

- On peut noter aussi que, parmi les nouveau-nés présentant une incompatibilité dans le système ABO, c'est dans la catégorie O/B que l'on trouve une proportion plus grande d'atteintes nucléaires, qui peut être en rapport avec des taux de bilirubine généralement supérieurs.

- En ce qui concerne les hyperbilirubinémies non associées à une incompatibilité foeto-maternelle, l'ictère nucléaire apparaitrait moins fréquent chez les enfants dont le poids de naissance est supérieur à 2500 g (par rapport à ceux de moins de 2500 g), et ceci malgré des bilirubinémies plus élevées dans l'ensemble.

Le problème de la prévention de l'ictère nucléaire passe par la recherche d'un "seuil critique" de bilirubinémie. Nous avons tenté de le déterminer d'une manière globale : il nous est apparu que l'accroissement net de la fréquence de l'atteinte nucléaire au-dessus de 240 mg °/₀₀, pourrait conduire à considérer ce chiffre (d'après cette série tout au moins) comme étant celui au-dessus duquel la mise en oeuvre du traitement devrait être systématique.

Certaines circonstances étiologiques pourraient faire envisager une indication thérapeutique pour des chiffres moins élevés. La série étudiée fait en effet apparaitre des cas d'ictère nucléaire chez des enfants n'ayant pas eu, à notre connaissance, de taux supérieurs à 240 mg °/₀₀, mais il s'agissait, sauf exception, de nouveau-nés fragilisés par une prématurité, une gemellité , ou une anoxie néo-natale.

Il n'en reste pas moins que dans une observation, l'existence de signes extrêmement évocateurs d'une atteinte nucléaire chez un nouveau-né O/B, non prématuré, dont le taux de bilirubinémie n'avait pas dépassé 216 mg °/₀₀ (au 3e jour), et en l'absence de toute association aggravante, doit inciter à la plus grande prudence en matière de systématisation d'indication d'exsanguino-transfusion.

C'est peut être pour des taux encore relativement modérés de bilirubine dont il est important de freiner l'ascension, que d'autre thérapeutiques appropriées pourraient dans certains cas être appliquées.

En définitive, il est pratiquement impossible de fixer une attitude uniforme; ce groupe d'hyperbilirubinémies non liées à une maladie hémolytique Rhésus est trop hétérogène pour qu'un seuil unique d'intervention soit valable en toutes circonstances. Chaque cas doit donc être envisagé dans son contexte particulier, et tout en conservant à la surveillance clinique son importance primordiale.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

M. ANDRE

Vu, le Doyen de la Faculté :

G. BROUET

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALLEN F.H., DIAMOND L.K.-

Erythroblastis foetalis.
New England Journal of Medecine
Medical Progress series 1957.

2 - BERTRAND I., BESSIS M., SEGARRA-OBRIOL.-

L'ictère nucléaire, séquelle de la maladie hémolytique du nouveau-né
Masson, Paris 240 p., 1952.

3 - BOREAU Th.-

Point de vue actuel sur l'ictère nucléaire.
Revue de Médecine n° 12, p. 605-616, 1964

4 - BOREAU Th., DAVID G., CREGUT R. -

Problèmes biologiques posés par le traitement des incompatibilités sanguines foeto-maternelles.
Pathologie biologie vol. 13, n° 23-24, p. 1205-1223, 1965

5 - BOREAU Th., MENSCH-DECHENE J., ROUX-DOUHERET F.-

Etude clinique de 34 cas d'ictère nucléaire par MHNN et de leur évolution
Arch. Fr. Pédiatrie T XXI n° 1 p. 43-85, 1964

6 - BOREAU Th., MENSH-DECHENE J., PINON F.-

Avenir lointain des nouveau-nés atteints de maladie hémolytique Rh.
Med. Infantile n° 8 p. 45I-473 octobre I964

7 - CLAIREAUX A., COLE C., LATHE G.-

Icterus of the brain in the newborn
Laneet 265, p. I226-I230, I953

8 - COMMITTEE ON FOETUS AND NEWBORN

Recommandation on a uniform bilirubine standart
Pediatrics 3I, 5, 878, I963

9 - CROSSE V.M. , WALLIS P.G., WALSH A.M.-

Replacement transfusion as means of preventing Kernicterus o
prematurity
Arch. Dis. Childhood 33, 403-408, I958.

I0 - DAY R.L.-

New observations on the toxicity of blood pigments
Pediatrics I7, 925 I956

11 - GERRARD J.-

Kernicterus and prematurity
Lancet 2, 59, 35 I950

12 - HSIA D.Y., ALLEN F.H., GELLIS S.S., DIAMOND L.K.-

Studies of serum bilirubin in relation to kernicterus
New England J. Med. 247, 668-67I, I952

13 - HUCHET J., BAUDELOT J., DAVID G.-

Ictères néo-nataux . Où en est la règle des 200 mg
Presse Médicale (sous presse) I967

14 - KILLANDER A.- , MICHAELSON M., SJOLIN S.-

Hyperbilirubinémie in full term newborn infants
A follow up study.
Acta pedia. Uppsela 52, p.48I, I963.

15 - MAC KAY R. Jr.-

Current status of use of exchange transfusion in newborn infants
Pediatrics (Springfield) 33 n° 5 p. 773, I964

16 - MOLLISON P.L.-

Controled triols of the treatment of hemolytic disease in the newborn
Lancet, I, 429, I952.

17 - NEIMANN N., PIERSON M.

L'ictère nucléaire
Revue Intern. le d'hépatologie IO, 259-3I6, I960

I8 - ODELL G.-

Dissociation of bilirubin from albumin and its clinical implications
J. Pediat. 55, 268-279, I959.

I9 - ROSSIER A., CALDERA R., DAOUD, PIZZO

Ictère néo-natal par immaturité.
Ann. Pediat. n° 8, 355, p. IO7, I966

20 - STERN L., DENTON R.L.-

Kernicterus in small primature infants
Pediatrics 35, 3, 483-485, I965

21 - WATERS W., BOWEN N.-

Bilirubin encephalopathy
Amer. J. Dis. Childh. 90, 603, I955.

22 - WATERS W., PORTER E.-

Indications for exchange transfusion based upon the rôle of albumin in the treatment of hemolytic disease of the newborn
Pediatrics 33, 749, I964.

23 - WISHINGRAD L.-, CORNBLATH M. et Coll.-

Studies of non hemolytic hyperbilirubinémia in premature infants
Pediatrics 36, 2, I62-I72, I965.

oOo

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535:18—93
535:18—62